

[fee stamp] [stamp]
Original Approved

Patent Application (1)

[stamp] July 25, 1975

To: Hideo Saitoh, Commissioner, Japanese Patent Office

1. Title of Invention:

A Method for Manufacturing an Indazole Derivative

2. Inventor

Yasuo Fujimura (and 5 others)
2-2-2 Otaniso, Matsubara, Setagaya-ku, Tokyo

3. Applicant:

(331) Chugai Pharmaceutical Co.
Representative: Kimio Ueno
Address: 5-5-1 Ukima, Kita-ku, Tokyo

4. Agent

Noriaki Andoh
Chugai Pharmaceutical Co.
41-8, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 171

[stamp]

Formality Examination

Official Gazette for Unexamined Patent Applications

(11) Japanese Unexamined Patent Application

(Kokai) No. S52-14765

(43) Disclosure Date: 2-3-77

(21) Patent Application No.: S50-90172

(22) Filing Date: 7-25-75

Request for Examination: Not yet submitted (Total of 5 pages)

JPO File Nos.

7306 44 6617 44
6804 44 7043 44 5921 44
7169 44 6617 44 5921 44
6855 44 6617 44 5921 44

(52) Japan Classification

16 E36
16 E431.1
16 E451.1
16 E462
30 G133.21
30 G133.6
30 G133.311
30 G133.4
30 H111
30 H112.1
30 H22
30 H321

(51) Int. Cl.²

C07D231/56
C07D401/06
C07D403/06
C07D413/0611
A61K 31/415
A61K 31/445
A61K 31/495
A61K 31/515
(C070401106
C070231156
C07D295/12)
(C07D403/06
C07D231/56
C07D295/12)
(C07D413/06
C07D231/56
C07D295/12)

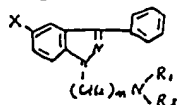
Specification

1. Title of the Invention

A Method for Manufacturing an Indazole Derivative

2. Claims

Method for manufacturing an indazole derivative having the following general formula:

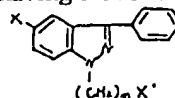


(wherein X is a hydrogen atom, a halogen atom, or a lower alkyl group and R₁ and R₂ are the same or different and are hydrogen atoms, lower alkyl groups, allyl groups, or aralkyl groups), characterized in that a compound having the following general formula:



(wherein R₁ and R₂ are as defined above and, as the case may be, may be linked with a nitrogen atom to form a

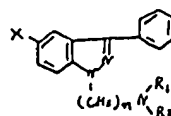
heterocycle that is optionally substituted with a lower alkyl group or a phenyl group) is reacted with a compound having the following general formula:



(wherein X is as defined above, X' is a halogen atom, and n denotes the integer 2 or 3).

3. Detailed Description of the Invention

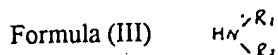
The present invention concerns a method for manufacturing an indazole derivative having the following general formula:



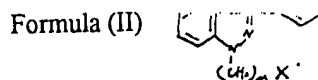
(wherein X is a hydrogen atom, a halogen atom, or a lower alkyl group, and R₁ and R₂ are the same or different, are hydrogen atoms, lower alkyl groups, allyl groups, or aralkyl groups, and may both be linked to nitrogen atoms to form a heterocycle optionally substituted with a lower

alkyl group or a phenyl group, and n denotes the integer 2 or 3).

According to the present invention, the compound of Formula (I) is obtained by reacting a compound having the following general formula:



(wherein R_1 and R_2 are as defined above) with a compound having the following general formula:



(wherein X is as defined above and X' is a halogen atom). In the compound of Formula (III), in cases where R_1 and R_2 are linked to form a heterocyclic residue, another heteroatom may be interposed, with examples including a morpholino group, a piperidino group, and a piperazino group, and these heterocyclic residues may be optionally substituted with a lower alkyl group such as a methyl group or a phenyl group.

In practical application of the present invention, the reaction between the compound of Formula (II) and the compound of (III) is carried out in a suitable organic solvent such as methanol, ethanol, benzene, or toluene. The reaction should be carried out at room temperature or above, and preferably at the reflux temperature of the solvent, and the reaction time should be 1-25 hours, and preferably 2-20 hours.

The compound of Formula (III) should preferably be used in an equimolar or molar excess amount with respect to the compound of Formula (II).

In this reaction, one may use a substance such as potassium carbonate, sodium carbonate, or sodium hydrogen carbonate as a dehalogenating agent, or compound (III) itself may be used as a dehalogenating agent.

By means of a common method, the target compound (I) may also be made into an inorganic acid salt such as a hydrochloride or sulfate or an organic acid salt such as an oxalate, malonate, or succinate.

The compound of Formula (I) obtained according to the present invention has actions such as a central inhibiting action, an antidepressant action, an antiinflammatory action, and a circulatory system action, and is therefore useful as a drug.

Moreover, compound (II) is a novel substance and can be easily obtained, e.g. by reacting an alkylene dihalide with 3-phenyl indazole.

The following is an explanation of the invention by means of working examples.

Working Example 1

4.6 g of 3-phenyl-5-chloroindazole is dissolved in 70 mL of dimethylformamide, 1.15 g of 50% sodium hydride is added, and after the mixture is stirred for 10 minutes at room temperature, 8.0 g of dibromoethane is added and the mixture is stirred for one hour at room temperature. After this, the reaction solution is extracted with benzene, washed with water, dried with sodium sulfate, and vacuum-concentrated to obtain 4.8 g of 1-(2-bromoethyl)-3-phenyl-5-chloroindazole. When this is recrystallized from methanol, it has a melting point of 97-98°C.

Elemental analysis values: As $C_{18}H_{12}N_3ClBr$:

	C	H	N
Calculated value (%)	53.68	3.60	8.35
Measured value (%)	53.50	3.56	8.27

3.4 g of 1-(2-bromoethyl)-3-phenyl-5-chloroindazole obtained in this manner is dissolved in 50 mL of benzene, 1.83 g of morpholine is added, and the mixture is refluxed for 10 hours.

The insoluble matter precipitated in the reaction is filtered off, and the filtrate is washed with water, dried with sodium sulfate, and vacuum-concentrated to obtain 2.8 g of 1-morpholinoethyl-3-phenyl-5-chloroindazole. When this is made into a hydrochloride by a common method and recrystallized from ethanol, its melting point is 226-229°C.

Elemental analysis values: As $C_{19}H_{21}N_3OCl_2$:

	C	H	N
Calculated value (%)	60.32	5.60	11.11
Measured value (%)	60.45	5.49	11.02

Working Example 2

4.17 g of 3-phenyl-5-methyl-indazole is dissolved in 40 mL of dimethylformamide, 1.15 g of 50% sodium hydride is added, the mixture is stirred for 10 minutes at room temperature, 4.0 g of dibromoethane is added, and the mixture is stirred for one hour at 50°C.

After this, the reaction solution is extracted with benzene, washed with water, dried, and vacuum-concentrated to obtain 5.0 g of 1-(2-bromoethyl)-3-phenyl-5-methylindazole in the form of an oily substance.

2.0 g of the 1-(2-bromoethyl)-3-phenyl-5-methylindazole obtained in this manner and dissolved in 38 mL of ethanol, 5 mL of diethylamine is added, and the mixture is refluxed for 5 hours.

After this, the reaction solution is vacuum-concentrated, and the residue is dissolved in benzene, washed with water, dried, and concentrated to obtain 1.7 g of 1-diethylaminoethyl-3-phenyl-5-methylindazole in the form of an oily substance. When this is made into a [top line on pg. 526 cut off in original] by a common method, it has a melting point of 131-133°C.

Elemental analysis values: As $C_{20}H_{26}N_3Cl$:

	C	H	N
Calculated value (%)	66.85	7.62	12.22
Measured value (%)	69.91	7.49	12.11

Working Example 3

3.0 g of the 1-(2-bromoethyl)-3-phenyl-5-methylindazole obtained in Working Example 2 is dissolved in 30 mL of ethanol, 8 mL of a 40% aqueous monomethyl amine solution is added, and the mixture is refluxed for 2 hours. The reaction solution is concentrated, the residue is dissolved in benzene, dried, and concentrated, and the residue is then subjected to column chromatography to obtain 1.5 g of 1-monomethylaminoethyl-3-phenyl-5-methylindazole in the form of an oily substance. When this substance is made into a sulfate by a common method and recrystallized from methanol, it has a melting point of 217-218°C.

Elemental analysis values: As $C_{17}H_{19}N_3 \cdot 1/2 COOH$:

	C	H	N
			COOH
Calculated value (%)	69.66	6.50	13.54
Measured value (%)	70.08	6.40	13.60

Working Example 4

3.0 g of the 1-(2-bromoethyl)-3-phenyl-5-methylindazole obtained in Working Example 2 is dissolved in 50 mL of ethanol, 20 mL of concentrated aqueous ammonia is added, and the mixture is stirred for 15 hours at 60°C. The reaction solution is vacuum-concentrated, the residue is dissolved in benzene, washed with water, dried, and vacuum-concentrated, and the residue is then subjected to column chromatography to obtain 7.5 g of 1-aminoethyl-3-phenyl-5-methylindazole in the form of an oily substance. When this is made into an oxalate by a common method and recrystallized from methanol, it has a melting point of 213-214°C.

Elemental analysis values: As $C_{16}H_{17}N_3 \cdot 1/2 COOH \cdot H_2O$:

	C	H	N
			COOH
Calculated value (%)	64.95	6.41	13.37
Measured value (%)	65.19	6.22	13.31

Working Example 5

4.17 g of 3-phenyl-5-methylindazole is dissolved in 40 mL of dimethylformamide, 7.152 g of 50% sodium hydride is added, the mixture is stirred for 10 minutes at room temperature, 10 g of 1,3-dibromopropane is added dropwise, and the mixture is stirred for 45 minutes at 70°C. After this, it is extracted with benzene, washed with water, dried, and vacuum-concentrated, and the residue is subjected to column chromatography to obtain 4.0 g of 1-(3-bromopropyl)-3-phenyl-5-methylindazole.

2.0 g of the 1-(3-bromopropyl)-3-phenyl-5-methylindazole obtained in this manner is dissolved in

5.0 mL of ethanol, 5 mL of a 40% dimethylamine aqueous solution is added, and the mixture is refluxed for 2 hours. After this, the reaction solution is concentrated, and the residue is extracted with benzene, washed with water, dried, and concentrated to obtain 1.4 g of 1-dimethylaminopropyl-3-phenyl-5-methylindazole in the form of an oily substance. When this substance is made into a hydrochloride by a common method and recrystallized from tetrahydrofuran, it has a melting point of 139-140°C.

Elemental analysis values: As $C_{19}H_{24}N_3Cl$:

	C	H	N
Calculated value (%)	69.18	7.33	12.74
Measured value (%)	69.11	7.18	12.58

Working Example 6

3.0 g of the 1-(3-bromopropyl)-3-phenyl-5-methylindazole obtained in Working Example 5 is dissolved in 3.0 g of ethanol, 10 mL of a 40% monomethyl amine aqueous solution is added, and the mixture is refluxed for 3 hours. The reaction solution is concentrated, and the residue is extracted with benzene, washed, dried, and concentrated to obtain 2.4 g of 1-(3-monomethylaminopropyl)-3-phenyl-5-methylindazole in the form of an oily substance. When this substance is made into a hydrochloride by a common method and recrystallized from an ethanol-ether mixed solvent, it has a melting point of 148-149°C.

Elemental analysis values: As $C_{18}H_{22}N_3Cl$:

	C	H	N
Calculated value (%)	68.45	7.02	13.30
Measured value (%)	68.60	7.15	13.45

Working Example 7

3.88 g of 3-phenylindazole is dissolved in 60 mL of dimethylformamide, 1.15 g of 50% sodium hydride is added, and the mixture is stirred for 30 minutes at room temperature. Next, 4.7 g of 1-bromo-3-chloropropane is added dropwise, and the mixture is stirred for 40 minutes at 50°C. The reaction solution is extracted with benzene, washed with water, dried, and concentrated to obtain 4.1 g of 1-(3-chloropropyl)-3-phenylindazole.

2.0 g of the 1-(3-chloropropyl)-3-phenylindazole obtained in this manner is dissolved in 30 mL of benzene, 1.5 g of morpholine is added, and the mixture is refluxed for 20 hours. The reaction solution is washed with water, dried, and concentrated to obtain 1.8 g of 1-morpholinopropyl-3-phenylindazole. When this is made into a hydrochloride by a common method and recrystallized from ethanol ether, it has a melting point of 187-189°C.

Elemental analysis values: As $C_{20}H_{20}N_3OCl$:

	C	H	N
Calculated value (%)	67.12	6.76	11.74
Measured value (%)	67.09	6.78	11.44

Working Examples 8-20

The compounds shown in the following table were obtained using the same method as in Working Example 1.

Key to Columns in Table Below:

Column 1 = Working Example No.

Column 5 = Melting point °C

Column 6 = Elemental analysis values (%)

Column 6, Row 1a = Calculated value

Column 6, Row 1b = Measured value

実施例 番号	X	n	$\begin{array}{c} R_1 \\ \\ N - R_2 \end{array}$	融点 °C	元素分析値 (%)	C	H	N
8	CH ₃	2	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ N - \text{CH}_3 \end{array} \cdot \text{HCl}$	195 ~ 192	$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{Cl}$ 計算値 実験値	68.45 68.42	7.02 7.17	13.30 13.28
9	H	2	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ N - \text{CH}_2 \end{array} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	114 ~ 118	$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	65.60 65.16	7.53 7.25	12.08 11.79
10	Br	3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ N - \text{CH}_3 \end{array} \cdot \text{HCl}$	149 ~ 150	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{Cl} \cdot \text{Br} \cdot \text{Cl}$	54.77 54.35	5.36 5.46	10.65 10.17
11	H	3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ N - \text{CH}_3 \end{array} \cdot \text{HCl}$	201 ~ 202	$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{Cl}$	70.87 71.11	7.36 7.39	11.81 11.89
12	CH ₃	3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ N - \text{CH}_3 \end{array} \cdot \text{HCl}$	222 ~ 223	$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{Cl}$	71.43 71.50	7.63 7.61	11.36 11.47
13	H	3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ N - \text{CH}_3 \end{array} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	222 ~ 224	$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{Cl}$	59.29 59.54	7.11 7.02	13.17 13.23
14	CH ₃	3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ N - \text{CH}_3 \end{array} \cdot 2\text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	226 ~ 228	$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{Cl}_2 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Cl}$	61.39 61.10	7.25 7.01	13.02 13.05
15	CH ₃	3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH} = \text{CH}_2 \\ \\ N - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH}_2 \end{array} \cdot \text{HCl}$	81 ~ 82	$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{Cl}$	72.33 72.74	7.39 7.88	11.00 11.07
16	CH ₃	3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ N - \text{CH}_3 \end{array} \cdot \text{HCl}$	195 ~ 200	$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{Cl}$	72.55 72.46	6.99 7.02	12.53 12.57
17	H	3	$\text{NHCH}_3 \cdot \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	197 ~ 198	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$	64.21 64.26	5.91 5.95	11.82 11.97
18	Cl	3	$\text{NHCH}_3 \cdot \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	203 ~ 204	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}$	58.54 58.89	5.17 5.16	10.78 10.58

Agent: Noriaki Andoh

5. List of attached documents

- | | |
|------------------------------|--------|
| (1) Specification | 1 copy |
| (2) Duplicate of application | 1 copy |
| (3) Power of attorney | 1 copy |

6. Additional inventors

Name: Hiroyuki Nagano
Address: 1-20-406, Nishiageodai 1-Danchi, 845-1 Oaza Koshikiya, Ageo-shi, Saitama Prefecture

Name: Minoru Shindo
Address: 5-11-12 Minamisawa Kurume-shi, Higashi-Kurume-shi, Tokyo

Name: Morio Kakimoto
Address: 728-28 Oaza Imafuku, Kawagoe-shi, Saitama Prefecture

Name: Tsuneo Iwasaka
Address: 6-202, Shirakobato Danchi, 340, Oaza Kamiyazatsutsumishita, Ageo-shi, Saitama Prefecture

Name: Yugo Ikeda
Address: 5-2-16 Hon-cho, Hoya-shi, Tokyo

[Translator's note: Remaining characters at lower left are a repetition of the headings on the title page and have therefore been omitted; numbers are included on title page.]



昭和50年7月25日

特許庁長官 齊藤英雄殿

正本

1. 発明の名称

インダソール誘導体の製法

2. 発明者

東京都世田谷区松原2の2の2 大谷 荘
藤 村 保 夫
(ほか5名)

3. 特許出願人

東京都北区浮間5丁目5番1号
(331) 中外製薬株式会社
代表者 上野 公 夫

4. 代理人

東京都豊島区高田3丁目41番8号
中外製薬株式会社 内
安 藤 肇 章



50 090172

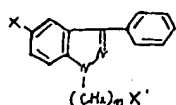
明 細 書

1. 発明の名称

インダソール誘導体の製法

2. 特許請求の範囲

一般式



(式中Xは水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基を示し、X'はハロゲン原子を示し、nは2またはその整数と意味する。)で表わされる化合物に、一般式



(式中R1およびR2は同一または異なって水素原子、低級アルキル基、アリール基またはアラルキル基を意味し、場合により両者は窒素原子と一緒に連結して低級アルキル基、フェニル基により置換されていてもよい異項環を形成してもよい)で表わされる化合物を反応させることを特徴とする一般式、

(1)

①特開昭 52-14765

T8501

③公開日 昭52.(1977) 2. 3

②特願昭 50-90172

②出願日 昭50.(1975) 7. 25

審査請求 未請求 (全5頁)

庁内整理番号 7306 44 6617 44
6804 44 7043 44 5921 44
7169 44 6617 44 5921 44
6855 44 6617 44 5921 44

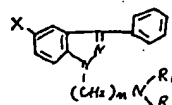
⑤2日本分類

16 E36
16 E431.1
16 E451.1
16 E462
30 G133.21
30 G133.6
30 G133.311
30 G133.4
30 H111
30 H112.1
30 H22

⑤1 Int. Cl²

C07D231/56
C07D401/06
C07D403/06
C07D413/0611
A61K 31/415
A61K 31/445
A61K 31/495
A61K 31/515

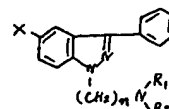
最終頁へつづ



(式中X、R1、R2およびnは前記の意味と有する)で表わされるインダソール誘導体の製法、

3. 発明の詳細な説明

本発明は、一般式

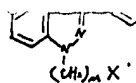


(I)

(式中Xは水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基を示し、R1およびR2は同一または異なって水素原子、低級アルキル基、アリール基またはアラルキル基を意味し、両者は窒素原子と一緒に連結して低級アルキル基、フェニル基により置換されていてもよい異項環を形成してもよく、nは2またはその整数と意味する)で表わされるインダソール誘導体の製法に関する。

本発明によれば、式(I)の化合物は、一般式

(2)



(II)

(式中Xは前記の意味を有し、X'はハロゲン原子を意味する。)で表わされる化合物に、一般式



(III)

(式中R₁およびR₂は前記の意味を有する)で表わされる化合物を反応させることにより得られる。式(IV)の化合物において、R₁とR₂が連結して異項環残基を形成する場合に、さらに他のヘテロ原子を介在してもよく、例えばモルホリノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基等があげられ、これらの異項環残基はさらにメチル基等の低級アルキル基またはフェニル基等の置換基を有することができ、

本発明を実施するに際して、式(II)の化合物と式(IV)の化合物との反応は適当な有機溶媒例えば、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン等の中で行なわれる。反応は室温ないしそれ以上の温度で行なわれ、好ましくは溶媒の還流温度で行なわれ、反応時間は1~25時間、好ましくは2~20時間で

(ろ)

10分間撹拌した後、ジブロムエタン^{8.0g}を加え^{室温}で1時間撹拌する。その後反応液をベンゼンで抽出し水洗、毛硝にて乾燥し、減圧濃縮すると、1-(2-ブロムエチル)-3-フェニル-5-クロロインダゾールを4.8g得る。これをメタノールより再結晶すると融点97~8°Cを示す。

元素分析値 C₁₆H₁₄N₂ClBr として

	C	H	N
計算値(%)	53.68	3.60	8.35
実測値(%)	53.50	3.56	8.27

このようにして得た1-(2-ブロムエチル)-3-フェニル-5-クロロインダゾール3.4gをベンゼン50mlにとかし、モルホリン1.83gを加え加熱還流と10時間行なう。

反応後析出しに不溶物を沙過し、沙液を水洗、毛硝にて乾燥し減圧濃縮すると1-モルホリノエチル-3-フェニル-5-クロロインダゾールを2.8g得る。常法により塩酸塩と(エタノール-エーテルより再結晶)と分解点226~9°Cを示す。

(5)

式(II)の化合物は式(II)の化合物に対し、等モルないしは過剰モル量使用するのが好ましい。

この反応において、脱ハロゲン化剤として例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等を使用するか、または化合物(II)それ自体を脱ハロゲン化剤として使用してもよい。

目的物(I)は常法により塩酸塩、硫酸塩等の無機酸塩またはシユウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩等の有機酸塩とすることもできる。

本発明により得られる式(I)の化合物は中枢神経抑制作用、抗うつ作用、抗炎症作用、循環器系作用等を有する医薬品として有用である。

なお化合物(I)は新規物質であり例えば、3-フェニルインダゾール類にアルキレンジハライドと反応させることにより容易に得ることができ、

次に実施例をあげて説明する。

実施例1

3-フェニル-5-クロロ-1-インダゾール4.6gをジメチルホルムアミド70mlにとかし、50%含有水素⁽¹⁴⁾ナトリウム1.15gを加え、室温にて

(4)

元素分析値 C₁₇H₁₄N₂OCl₂ として

	C	H	N
計算値(%)	60.32	5.60	11.11
実測値(%)	60.45	5.49	11.02

実施例2

3-フェニル-5-メチル-1-インダゾール4.

17gをジメチルホルムアミド40mlにとかし、^{加え室温にて10分間撹拌した後ジブロムエタン4.0g}50%含有水素ナトリウム1.15gを加え、50°Cで1時間撹拌する。その後反応液をベンゼンで抽出し、水洗、乾燥し減圧濃縮すると1-(2-ブロムエチル)-3-フェニル-5-メチルインダゾールと油状物として5.0g得る。

このようにして得た1-(2-ブロムエチル)-3-フェニル-5-メチルインダゾール2.0gをエタノール30mlにとかし、ジエチルアミン5mlを加え還流撹拌と5時間行なう。

その後反応液を減圧濃縮し残渣をベンゼンにとかし水洗、乾燥し濃縮すると、1-ジエチルアミノエチル-3-フェニル-5-メチルインダゾールと油状物として1.7g得る。これを常法により塩

(6)

融点 131° ~ 133° を示す。

元素分析値 $C_{20}H_{24}N_2O_2$ として

	C	H	N
計算値(%)	69.85	7.62	12.22
実測値(%)	69.91	7.49	12.11

実施例 3

実施例 2 で得た 1-(2-ブロムエチル)-3-フェニル-5-メチルインダゾール 3.0g とエタノール 30 ml にとかし、モノメチルアミン 40% 水溶液 8 ml を加え還流撹拌を 2 時間行なう。反応液を濃縮し残渣をベンゼンにとかし水洗、乾燥、濃縮し残渣をカラムクロマトグラフィーで処理すると、1-モノメチルアミノエチル-3-フェニル-5-メチルインダゾールを油状物として 1.5g 得る。このものを常法によりシウ酸塩とし、メタノールより再結晶すると分解点 217° ~ 8° を示す。

元素分析値 $C_{17}H_{21}N_3 \cdot \frac{1}{2} C_{10}H_8O_4$ として

(7)

含有水素ナトリウム 1.152g を加え、室温で 10 分間撹拌し、1,3-ジブロムプロパン 10g と滴下し 70°C で 45 分間撹拌する。その後ベンゼンで抽出し、水洗、乾燥、減圧濃縮し残渣をカラムクロマトグラフィーで処理すると、1-(3-ブロムプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾールを 4.0g 得る。

このようにして得た 1-(3-ブロムプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾール 2.0g とエタノール 50 ml にとかし、ジメチルアミン 40% 水溶液 5 ml を加え、還流撹拌を 1,3-ジブロムプロパン 10g と滴下し 70°C で 45 分間撹拌する。その後ベンゼンで抽出し、水洗、乾燥、減圧濃縮し残渣をカラムクロマトグラフィーで処理すると、1-(3-ブロムプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾールを 4.0g 得る。

このようにして得た 1-(3-ブロムプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾール 2.0g とエタノール 50 ml にとかし、ジメチルアミン 40% 水溶液 5 ml を加え還流撹拌を 2 時間 30 分間行なう。その後反応液を濃縮し残渣をベンゼンで抽出し、水洗、乾燥、減圧濃縮し残渣をカラムクロマトグラフィーで処理すると、1-(3-ブロムプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾールを 4.0g 得る。

(9)

計算値	69.66	6.50	13.54
実測値	70.08	6.40	13.60

実施例 4

(実施例 2 と同様)

1-(2-ブロムエチル)-3-フェニル-5-メチルインダゾール 3.0g とエタノール 50 ml にとかし濃アンモニア水 20 ml を加え、60°C、15 時間撹拌する。反応液を減圧濃縮し残渣をカラムクロマトグラフィーで処理し、1-フェニルエチル-3-フェニル-5-メチルインダゾール 1.5g と油状物として得る。これを常法によりシウ酸塩とし、メタノールより再結晶すると分解点 213° ~ 4°C を示す。

元素分析値 $C_{16}H_{17}N_3 \cdot \frac{1}{2} C_{10}H_8O_4 \cdot H_2O$

	C	H	N
計算値(%)	64.95	6.41	13.37
実測値(%)	65.19	6.22	13.31

実施例 5

3-フェニル-5-メチルインダゾール 4.17g とジメチルホルムアミド 40 ml にとかし、50%

(8)

出し、水洗、乾燥、濃縮すると 1-ジメチルアミノプロピル-3-フェニル-5-メチルインダゾールを油状物として 1.4g 得る。このものを常法により塩酸塩とし、テトラヒドロフランより再結晶すると融点 139° ~ 140°C を示す。

元素分析値、 $C_{17}H_{21}N_3O_2$ として

	C	H	N
計算値(%)	69.18	7.33	12.74
実測値(%)	69.11	7.18	12.58

実施例 6

実施例 5 で得た 1-(3-ブロムプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾール 3.0g とエタノール 50 ml にとかし、モノメチルアミン 40% 水溶液 10 ml を加え還流撹拌を 2 時間行なう。反応液を濃縮し、残渣をベンゼンで抽出、水洗、乾燥、濃縮すると 1-(3-モノメチルアミノプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾールを油状物として 2.4g 得る。このものを常法により塩酸塩とし、エタノール-エーテル混合液より再結晶すると融点 148° ~ 149°C を示す。

(10)

C H N
計算値(%) : 68.45 7.02 13.30
実測値(%) 68.60 7.15 13.45

元素分析値 $C_{20}H_{20}N_3O$ として

C H N
計算値(%) 67.12 6.76 11.74
実測値(%) 67.09 6.78 11.44

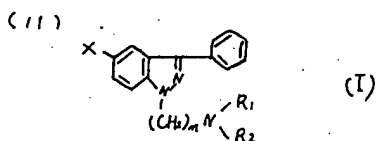
実施例 7

3-フェニルインダゾール 3.88g とジメチルホルムアミド 60ml にとかし、50% 含有水素化ナトリウム 1.15g を加え室温で 30 分撹拌する。次いで、1-ブロム-3-フロロプロパン 4.7g を滴下し 50℃ で 40 分撹拌する。反応液をベンゼンで抽出し、水洗、乾燥濃縮すると 1-(3-フロロプロピル)-3-フェニルインダゾールを 4.1g 得る。

このようにして得た 1-(3-フロロプロピル)-3-フェニルインダゾール 2.0g をベンゼン 30ml にとかし、モルホリン 1.5g を加え還流を 20 時間行なう。反応液を水洗、乾燥、濃縮すると 1-モルホリノプロピル-3-フェニルインダゾールを 1.8g 得る。常法により塩酸塩とし、エタール-エーテルより再結晶すると融点 187~

実施例 8 ~ 20


実施例 1 と同様処理して次表に示す化合物が得られる。



(12)

実施例番号	X	n	N $\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$	融点 °C	元素分析値 (%)	C	H	N
8	CH ₃	2	$\begin{matrix} N-CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \cdot HCl$	199 ~ 192	$C_{19}H_{20}N_3Cl$ として 計算値 68.45 実測値 68.42	68.45 68.42	7.02 7.17	13.30 13.28
9	H	2	$\begin{matrix} N-CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \cdot HCl \cdot H_2O$	114 ~ 118	$C_{19}H_{24}N_3Cl \cdot H_2O$ として 計算値 65.60 実測値 65.16	65.60 65.16	7.53 7.25	12.00 11.79
10	Br	3	$\begin{matrix} N-CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \cdot HCl$	149 ~ 150	$C_{18}H_{21}N_3Cl \cdot Br$ として 計算値 54.77 実測値 54.35	54.77 54.35	5.36 5.46	10.65 10.17
11	H	3	$\begin{matrix} N \\ \text{モルホリン} \end{matrix} \cdot HCl$	201 ~ 202	$C_{21}H_{26}N_3Cl$ として 計算値 70.87 実測値 71.11	70.87 71.11	7.36 7.39	11.81 11.89
12	CH ₃	3	$\begin{matrix} N \\ \text{モルホリン} \end{matrix} \cdot HCl$	222 ~ 223	$C_{22}H_{28}N_3Cl$ として 計算値 71.43 実測値 71.50	71.43 71.50	7.63 7.61	11.36 11.47
13	H	3	$\begin{matrix} N-CH_3 \\ \text{ピペリン} \end{matrix} \cdot 2HCl \cdot H_2O$	222 ~ 224	$C_{24}H_{30}N_4Cl_2 \cdot H_2O$ として 計算値 59.29 実測値 59.54	59.29 59.54	7.11 7.02	13.17 13.23
14	CH ₃	3	$\begin{matrix} N-CH_3 \\ \text{ピペリン} \end{matrix} \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$	226 ~ 228	$C_{22}H_{30}N_4Cl_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ として 計算値 61.39 実測値 61.10	61.39 61.10	7.25 7.01	13.02 13.05
15	CH ₃	3	$\begin{matrix} N-CH_2-CH=CH_2 \\ CH_2-CH=CH_2 \end{matrix} \cdot HCl$	81 ~ 82	$C_{23}H_{28}N_3Cl$ として 計算値 72.33 実測値 72.74	72.33 72.74	7.39 7.88	11.00 11.07
16	CH ₃	3	$\begin{matrix} N-CH_3 \\ \text{フェニル} \end{matrix} \cdot HCl$	195 ~ 200	$C_{27}H_{31}N_4Cl$ として 計算値 72.55 実測値 72.46	72.55 72.46	6.99 7.02	12.53 12.57
17	H	3	$NHCH_3 \cdot \begin{matrix} COOH \\ COOH \end{matrix}$	197 ~ 198	$C_{19}H_{24}N_3O_4$ として 計算値 64.21 実測値 64.26	64.21 64.26	5.91 5.95	11.82 11.97
18	Cl	3	$NHCH_3 \cdot \begin{matrix} COOH \\ COOH \end{matrix}$	203 ~ 204	$C_{19}H_{20}N_3O_4Cl$ として 計算値 58.54 実測値 58.89	58.54 58.89	5.17 5.16	10.78 10.58

(13)

19	CH ₃	3	NH ₂ ·HCl	161~163	C ₁₇ H ₂₀ N ₃ Cl E17	67.65 67.64	6.68 6.76	13.92 13.63
20	Cl	3	N(CH ₃) ₂ -  ·HCl	115~116	C ₂₄ H ₁₈ N ₃ Cl ₂ E17	67.61 67.71	5.91 5.89	9.86 10.08

代理人 安藤 憲章



(14)

5. 添付書類の目録

- | | |
|----------|-----|
| (1) 明細書 | 1 通 |
| (2) 願書副本 | 1 通 |
| (3) 委任状 | 1 通 |

6. 前記以外の発明者

埼玉県上尾市大字小敷谷84501

西上尾第1団地10200406

水野 洋 幸

東京都東久留米市南沢5011012

新藤 実

埼玉県川越市大字今福728028

柿本 守夫

埼玉県上尾市大字上子堀下340

シラコバト団地60202

岩崎 勇

東京都保谷市本町502016

池田 勇 五

庁内整理番号

592144

⑤2日本分類

30 H321

⑤1 Int. Cl²

(C07D401/06

C07D231/56

C07D295/12)

(C07D403/06

C07D231/56

C07D295/12)

(C07D413/06

C07D231/56

C07D295/12)